

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par **Jean-Emile-Maurice FARRAND**

Né le 4 février 1900 à Thiviers (Dordogne)

LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

DANS LES

NÉPHRITES CHRONIQUES

DU

TYPE AZOTÉMIQUE, CHEZ LES SYPHILITIQUES

Président : P. TEISSIER, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHEL
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . .	Pathologie médicale.
BASSET . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . .	Pathologie médicale.
BINET . . .	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA . .	Histologie.
BRULÉ . .	Pathologie médicale.
BUSQUET . .	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . .	Histologie.
CHIRAY . .	Pathologie médicale.
CLERC . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ . .	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . .	Médecine légale.
ÉCALLE . .	Obstétrique.
FISSINGER . .	Pathologie médicale.
FOIX . .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expériment ^{le}
HARVIER . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER .	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.
JOYEUX . .	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER . .	Obstétrique.
LEMAITRE . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . .	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL . .	Obstétrique.
LHERMITTE . .	Pathologie mentale.
LIAN . .	Pathologie médicale.
MATHIEU . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE . .	Pathologie chirurgicale.
MULON . .	Histologie.
PHILIBERT . .	Bactériologie.
RIBIERRE . .	Pathologie médicale.
RICHT Fils . .	Physiologie.
ROUVIÈRE . .	Anatomie.
	Physique médicale.
TANON . .	Pathologie médicale.
TIFFENEAU . .	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL . .	Obstétrique.
VERNE . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.
WELTER . .	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS . .	Physiologie.
GOUGEROT . .	Pathologie médicale.
GUENIOT . .	Obstétrique.

MM.

RETTERER . .	Histologie.
ROUSSY . .	Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	MM.
AUVRAY . . . Clinique chirurgicale.	OMBREDANNE. . Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.	PROUST . . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.	RATHERY. . . Clinique médicale.
LEREBoullet . Clinique médicale in- fantile.	Schwartz . . . Clinique chirurgicale
LÉRI Clinique médicale.	TERRIEN . . . Clin.ophtalmologique.
LÉPER Clinique médicale.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé . . .	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
N...	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Meis et amicis.

A MES MAITRES

M. le Dr LECÈNE

M. le Dr M. PINARD

M. le Dr QUEYRAT

M. le Dr PISSAVY

M. le Dr FAURE-BEAULIEU

M. le Dr MERKLEN

M. le Dr LÉVY-VALENSI

M. le Dr PAISNEAU

M. le Professeur TEISSIER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur P. TEISSIER

Professeur de clinique des maladies infectieuses.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.

LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

DANS LES

NÉPHRITES CHRONIQUES

DU TYPE AZOTÉMIQUE, CHEZ LES SYPHILITIQUES

Le rôle de la syphilis dans la genèse des affections cardiovasculaires est actuellement étudié tout particulièrement. Nous envisageons ici le rôle de la syphilis dans les néphrites chroniques sèches auxquelles sont toujours liées des manifestations circulatoires.

On connaît la difficulté qu'il y a à démontrer l'étiologie d'une néphrite chronique, lorsqu'on la rencontre en clinique. Nombreuses sont les intoxications et infections qui ont été mises en cause, tour à tour, pour expliquer la lésion rénale.

Les travaux de Widal et de son école ont montré que la néphrite pouvait se traduire cliniquement par les trois syndromes devenus classiques : les syndromes chlorurémique, hypertensif et azotémique.

La syphilis rénale peut prendre tous ces types, ou se présenter sous l'aspect du brightisme de Dieulafoy. Dans tous ces cas, nous avons pu constater un fait essentiel : un traitement spécifique prudent et bien conduit est capable de faire baisser l'azotémie.

Ainsi, il nous paraît vraisemblable de penser que la néphrite azotémique est dans certains cas sous la dépendance de l'infection syphilitique. Nous ajouterions donc une preuve thérapeutique à l'étiologie syphilitique de certaines néphrites azotémiques.

Les recherches sérologiques ont prouvé, depuis l'existence de la réaction de Wassermann, que certaines néphrites chroniques se rencontraient chez les syphilitiques.

La recherche méthodique des antécédents personnels et héréditaires, ainsi que la recherche des stigmates classiques de la syphilis, ont pu aussi rendre moins obscure l'étiologie de certaines azotémies.

La recherche de l'étiologie spécifique de nombreuses affections chroniques nous a été inspirée dès le début de notre externat par les savantes leçons de notre vénéré maître le Dr Queyrat. C'est dans ce premier service que nous vîmes toute l'importance d'une thérapeutique active et méthodiquement menée, et, je tiens à remercier tout particulièrement le Dr M. Pinard. Grâce à son enseignement, tous ses élèves ont pu acquérir une notion précise du traitement de la syphilis, devenu chaque jour si complexe.

Je dois aussi une grande reconnaissance au Dr P. Girard chef de laboratoire à l'hôpital Boucicaut qui a bien voulu me laisser profiter des ressources de son laboratoire, pour l'élaboration de cette thèse.

HISTORIQUE

Au point de vue historique les recherches des auteurs ont porté surtout sur la syphilis secondaire du rein, sur le rein amyloïde et sur les gommès du rein, ces dernières étant d'ailleurs exceptionnelles.

Les recherches sur la néphrite chronique syphilitique peuvent se diviser en trois périodes.

Dans une première période qui va de 1867 à la découverte de la réaction de Bordet-Wassermann il existe surtout une mise au point anatomo-pathologique. Perroud en 1867, puis Jaccoud en 1869 montrent les altérations macroscopiques du rein dans la syphilis tertiaire. Avant eux on croyait que la néphrite des syphilitiques était due non à la syphilis mais à l'abus du mercure. Elle fut ensuite bien étudiée par Rayer dans son *Traité des maladies du rein*.

Les travaux de Maurice Wilks, Virchow, Cornil, de Balzer dans le *Traité de la syphilis* de Fournier vinrent confirmer les données des premiers auteurs.

Ils montrèrent que la néphrite chronique syphilitique peut se présenter du point de vue macroscopique sous deux grands types.

Une forme rappelant le petit rein rouge du brightisme.

Une forme hypertrophique.

Dans ces deux cas, on peut observer au point de vue clinique le syndrome azotémique, et, les anciens auteurs notent les troubles digestifs, les troubles nerveux, les signes d'anémie qui sont à la base de ce syndrome.

En faveur de la spécificité, tous les auteurs notent la tendance à l'unilatéralité des lésions, la tendance aux néphrites parcellaires.

Enfin l'étude microscopique montre la lésion qui est à la base de toute syphilis viscérale, c'est-à-dire l'endartérite.

Dans la deuxième période c'est la recherche systématique des réactions sérologiques qui va montrer la fréquence de la syphilis chez les malades atteints de néphrites et l'intérêt qu'il y aurait à tenter le traitement spécifique. Letulle et Bergeron en 1912 (1) font des recherches démonstratives à ce sujet.

Ils notent l'importance de la recherche de la réaction de Wassermann dans les affections chroniques du rein de même que dans celles du foie. Il s'agit en effet de syphilis latente :

« Nous pouvons actuellement grouper 46 cas de néphrite chronique qui nous ont donné 34 réactions de Bordet-Wassermann négatives et 12 positives : or trois de ces malades ont seuls avoué des antécédents spécifiques. Ainsi, à l'insu de la plupart d'entre eux, plus du quart de nos brightiques avaient dans le sang des anticorps syphilitiques. Mais on est en droit de penser que pour beaucoup le tréponème pâle, encore actif au moment de l'examen, avait dû tout au moins préparer la voie aux autres causes d'altérations rénales et *favoriser la sclérose.* »

Nous remarquons, en passant, que sur le rein, comme sur le poumon et sur le foie, la syphilis a une tendance sclérogène qui met un obstacle sérieux au traitement. Les observations

que nous apportons prouvent cependant que si la syphilis n'est pas trop ancienne le traitement aura une action certaine, et, sera capable d'arrêter le processus de sclérose, cet arrêt se traduisant par une augmentation de la perméabilité rénale.

Dans une troisième période, dont le début est marqué par la découverte d'Erlich, on va tenter de traiter toutes les manifestations syphilitiques par l'arsénobenzol ; mais les accidents produits par certaines séries d'arsénobenzol viennent arrêter les expérimentateurs et Erlich va même jusqu'à écrire que toute lésion rénale est une contre-indication au traitement arsenical.

Lesser en 1910 tente cependant le traitement arsenical chez de nombreux malades présentant des accidents secondaires en évolution. Les malades présentant de l'albuminurie sont aussi nettement améliorés que les autres. C'est à cet auteur que nous devons la première observation de néphrite chronique tertiaire améliorée par l'arsénobenzol.

Il n'en faut pas plus pour que de nombreux auteurs se mettent à rechercher les rapports de la syphilis et de la néphrite chronique urémigène.

Jusque-là, en effet, certains auteurs avaient pu parler de simple coïncidence entre la syphilis et la néphrite, et l'étiologie spécifique n'était pas reconnue par tous.

L'épreuve du traitement, avec les succès de l'arsénobenzol ajoutée aux considérations cliniques et sérologiques venait apporter un appoint considérable en faveur de cette étiologie.

LA SYPHILIS DOIT ÊTRE RECHERCHÉE DE PARTI PRIS CHEZ TOUS LES AZOTÉMIQUES

Nous avons déjà vu, au cours de l'historique, que souvent ce seront seules les réactions sérologiques qui mettront sur la voie du diagnostic. Donc, il faudra, dans la plupart des cas où l'azotémie n'a pas fait sa preuve, penser à la syphilis en rechercher les stigmates et toujours terminer l'examen par la recherche du Wassermann.

Certes, dans bien des cas le résultat sera négatif; mais ici le diagnostic est trop important pour hésiter à faire cette recherche. En effet, le diagnostic comporte une sanction thérapeutique et il faudra s'entourer de toutes les précautions possibles afin de ne pas passer à côté d'une azotémie syphilitique.

Les lois de Widal nous enseignent que toute azotémie constante et croissante est fatale à plus ou moins brève échéance; les observations que nous apportons semblent cependant pouvoir faire entrevoir une exception à ces lois si bien contrôlées par l'expérience.

A quels signes cliniques reconnaître une azotémie syphilitique? disons tout de suite que ce n'est là qu'un diagnostic de nuances, et que la syphilis peut donner le tableau du brightisme complet avec coma terminal. Il n'existe aucun signe certain.

Cependant, mon excellent maître Merklen et Henyer ont précisé dans un de leurs articles les caractères différentiels des néphrites sèches dues à la syphilis.

(*Presse Médicale* du 22 janvier 1917):

« Il s'agit d'une forme de néphrite qui se montre chez des individus indemnes d'artério-sclérose au sens clinique habituel du mot, ce qui n'implique pas l'intégrité de l'appareil vasculaire. De plus ils sont relativement encore peu âgés. Certains d'entre eux n'ont que 30 ou 40 ans; ils ne dépassent pas en général de beaucoup la cinquantaine. Dans les descriptions de l'ancienne néphrite interstitielle, divers auteurs avaient déjà remarqué l'âge peu avancé de quelques-uns de leurs malades, et le plus jeune des sujets envisagés par Lécorché et Talamon dans leurs *Études médicales* avait 36 ans.

« L'affection entre dans le cadre des néphrites hypertensives ou dans celui des néphrites azotémiques. Lorsque existe la chlorurémie, elle demeure cliniquement latente sauf dans les dernières périodes où l'œdème est pour ainsi dire de règle.

« Ces malades s'opposent aux artério-scléreux classiques de 60 ans et davantage. Si les deux groupes sont bien de la même famille, si nombre de symptômes et de lésions leur

sont communs, ils doivent leur individualité à leurs origines différentes. Dans l'un c'est l'artério-sclérose qui est en jeu, avec toutes ses obscurités et sa complexité ; dans l'autre c'est surtout l'infection qui doit être incriminée.

« Parmi les infections capables de réaliser la forme de néphrite que nous avons en vue, la syphilis tient certainement une place importante, comme en témoignent les observations de quelques auteurs et surtout celles de Letulle et Bergeron. »

Enfin les auteurs, marquant, eux aussi, la difficulté de retrouver l'étiologie syphilitique, constatent :

« Chez un brightique sec jeune, la syphilis doit donc être régulièrement recherchée, cette recherche ne semble pas toujours aisée, si on s'en réfère aux malades que nous rapportons : aucun d'eux ne présentait de stigmates caractéristiques de vérole ou n'avouait la syphilis. Seul le Wassermann put démontrer l'existence de cette affection. »

Nous sommes en mesure de rapporter six observations de malades azotémiques traités par la médication spécifique. Leur histoire clinique confirme les faits relatés par les Drs Prosper Merklen et Henyer en 1917 : il s'agit en effet de sujets jeunes, le plus âgé ayant 54 ans et le plus jeune 37 ans. La plupart ne présentent dans leurs antécédents aucune affection ayant pu déterminer une lésion rénale.

D'autre part on doit noter dans nos six observations que l'azotémie a été une découverte d'examen et que sauf dans la première, elle était relativement bien supportée.

Il semble d'autre part que la syphilis soit une des rares affections qui puisse constituer le syndrome d'*azotémie pure* sans élément surajouté dû soit à l'hypertension, soit à la chlorurémie. Ainsi sur six de nos malades deux seulement présentent des signes d'hypertension.

La syphilis semble donc pouvoir toucher isolément chacun des éléments du parenchyme rénal et être à la base, soit de certaines hypertensions, soit de certaines chlorurémies, soit de certaines azotémies.

La fonction rénale ainsi dissociée peut être lésée très différemment ; ainsi nous voyons des sujets présentant une

élimination normale des chlorures alors que le rein est peu perméable à l'urée. De même on peut observer l'absence d'albuminurie coïncidant avec une azotémie élevée.

On voit donc qu'un examen complet et détaillé de la fonction rénale sera nécessaire afin de savoir sur quel élément la syphilis a pu agir lorsque les réactions sérologiques ont montré qu'elle était en cause.

Aux signes purement cliniques qui pourraient faire penser qu'une azotémie est bien d'origine spécifique, les observations que nous rapportons nous montrent qu'il faudra ajouter une enquête serrée au sujet des antécédents personnels du malade.

Il faudra naturellement rechercher chez tout malade entrant dans cette catégorie les petits signes nerveux possibles, les stigmates cutanés, la syphilis du conjoint, la polyléthalité infantile, etc.

L'examen oculaire approfondi aura une importance souvent considérable, en dehors des lésions bien connues de la papille chez les brightiques, l'examen oculaire permettra parfois au spécialiste de découvrir l'étiologie d'une néphrite par les lésions spéciales et caractéristiques déterminées par la syphilis au niveau de la papille.

A ce sujet l'observation citée par Letulle et Bergeron est du plus haut intérêt.

Il s'agit d'un homme âgé de 30 ans présentant des signes de néphrite sèche ; dans ses antécédents on ne trouve, ni scarlatine, ni goutte, ni saturnisme. Remarquons en passant deux caractères qui devront faire suspecter une telle néphrite : la jeunesse du sujet et l'absence d'antécédents rénaux.

L'examen du fond d'œil pratiqué par M. Wuillomenet montre : « Une chorio-rétinite péri-papillaire à forme stellaire, avec hémorragie périphérique de la rétine, d'origine albuminurique. Les lésions du vitré et quelques plaques de choroidites me feraient penser à une ancienne infection par le tréponème pâle. »

Le Bordet-Wassermann pratiqué montre une réaction nettement positive.

Là encore le malade niait toute spécificité acquise.

De même, dans le *Bulletin de la Société anatomique* du 12 juin 1924, cité par Merklen et Henyer nous trouvons le fait suivant :

Malade âgé de 35 ans amené dans le service du Dr Dupré à l'hôpital Laënnec pour des accidents urémiques faisant penser à une néphrite hypertensive et urémigène.

« M. Rochon Duvigneaud note aux deux yeux une infiltration pigmentaire de la périphérie de la rétine avec décoloration papillaire, lésion ancienne, ainsi que des hémorragies et des infiltrations fibrineuses disséminées avec sclérose des artères rétinienne; ces ruptures vasculaires sont récentes et superposées à une altération antérieure dont la nature ne peut guère être que syphilitique. »

En plus de ces examens multiples il ne faudra pas se contenter d'un seul Bordet-Wassermann négatif pour éliminer toute possibilité de syphilis. On pratiquera une réaction de Hecht.

Cette réaction sur le sérum non chauffé semble bien être plus sensible, comme l'a bien montré le Dr Quéyrat.

En effet, de même qu'elle se trouve plus rapidement positive à la période du chancre, de même elle permettra de découvrir certaines syphilis atténuées. Enfin chez tout malade présentant les trois conditions indiquées, âge peu avancé, absence de toute cause de lésion rénale, syndrome azotémique pur, on sera en droit de pratiquer une réactivation et à faire une réaction de Hecht ou celle plus sensible de Desmoulières.

Nous arrivons tout naturellement ainsi à la question difficile de l'hérédo-syphilis et de son rôle dans les affections viscérales. Les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point, cependant Vallery-Radot, dans le traité du professeur Besançon, et Rostaine, dans le traité du professeur Sergent, disent un mot de l'hérédo-syphilis rénale.

Nous n'avons malheureusement aucune épreuve de laboratoire assez sensible pour trancher ce problème particulièrement ardu ; il serait cependant important à résoudre car là encore nous avons un point à préciser qui aurait une portée considérable. Tout médecin en effet doit viser à ce résul-

tat important : la sanction thérapeutique. Cette épreuve thérapeutique permet de trancher le problème.

Le cas que nous rapportons du malade azotémique amélioré par le traitement doit nous mettre en éveil.

On ne trouve certes que peu de signes en faveur de cette hérédité spécifique et cependant le résultat positif est là : grâce au traitement par le salicyl-arsinate de mercure, l'azotémie a baissé, le malade a été nettement amélioré.

On voit ainsi toute l'importance des petits signes de l'hérédo-spécificité. Certains sont très discutés.

Toute exagération serait néfaste mais il ne faut pas perdre de vue aussi que nombre de maladies autrefois dites essentielles sont rapportées maintenant à l'hérédo-syphilis telle : l'hémoglobininie paroxystique de pathogénie si longtemps controversée.

LA THÉRAPEUTIQUE ANTISYPHILITIQUE ET LE REIN

On a parlé dès longtemps de débilité rénale chez les syphilitiques. C'est certes une des grosses difficultés qu'il y a pour traiter ces malades.

L'intégrité des émonctoires est nécessaire pour stériliser un syphilitique, c'est là un fait certain. Mais à l'époque où nous voyons l'azotémie se produire chez nos malades il ne saurait s'agir de thérapeutique stérilisante. Le problème est tout différent, il s'agit de préciser quel est le médicament qui tout en laissant indemne la fonction rénale pourra agir sur cette syphilis viscérale.

Les dérivés du mercure, de l'arsenic et du bismuth ont été employés.

Au début le mercure provoqua de tels accidents rénaux que l'on sembla très démuni en face de l'albuminurie chez les syphilitiques. Cependant, le cyanure de mercure a pu être employé sans provoquer aucun des accidents observés lorsqu'on pratiquait les frictions mercurielles.

C'est surtout au moment de l'apparition de l'arsébenzol

que l'on tenta de traiter la néphrite tertiaire par la nouvelle thérapeutique spécifique.

Marlot, dans sa thèse faite à Lille en 1912, est tenté de croire que si la néphrite syphilitique doit bénéficier du traitement d'Erlich, la première injection permettra toujours de le constater et c'est là un point important dans la marche du traitement.

En effet, quand le traitement reste sans action on peut incriminer une lésion définitive du rein ; amylose, sclérose, poussée aiguë de néphrite de cause inconnue.

Marlot dans sa thèse est obligé de reconnaître la difficulté qu'il y a à suivre une affection rénale grâce aux signes cliniques, et à la quantité d'albumine dans les urines ; la recherche de l'urée sanguine au contraire permet de suivre pas à pas l'évolution de la lésion rénale.

L'analyse chimique est un sûr moyen de contrôle, et, met le malade à l'abri d'accidents graves qui ont toujours incité les auteurs à la prudence dans le traitement des affections rénales par une thérapeutique active.

A côté de l'arsenic le traitement par les sels de bismuth doit être étudié, nous rapportons un cas où le bismuth a réussi alors que le novarsénobenzol avait échoué. Ce fait semble venir confirmer les nombreuses observations où la syphilis viscérale a pu être influencée heureusement par le bismuth.

Malheureusement la tolérance pour le bismuth est bien différente suivant chaque malade et l'on a cité des cas de néphrites bismuthiques avec stomatite. Ces faits rappellent les observations de néphrites hydrargyriques dont on connaît les graves accidents.

Dans les six observations que nous présentons le traitement a dû être différent, suivant chaque malade aussi la conduite du traitement sera souvent difficile et tout en suivant des règles générales on devra s'inspirer de chaque cas particulier.

OBSERVATION I

FRITZ LESSER. *Deutsche Medizinische, Wochenschrift*, 1910, n° 3.

Le malade a contracté la syphilis il y a huit ans. Une cure d'injections mercurielles fait disparaître les premiers phénomènes syphilitiques, et l'infection *reste latente* pendant sept ans. Alors apparaissent de nombreux ulcères gommeux qui ne guérissent pas tous par le mercure. En outre il existe de la néphrite chronique et une syphilis pulmonaire grave avec toux, dyspnée, accès d'étouffement et une atelectasie du lobe supérieur gauche. La fièvre oscille entre 38° et 39° et les urines contiennent 6 grammes d'albumine par litre.

Une injection de 0 gr. 30 de « 606 » amène déjà une amélioration sensible au bout de vingt-quatre heures. Le cinquième jour la toux a disparu complètement et il ne reste que 0 gr. 50 d'albumine par litre dans les urines. Plus de fièvre. A partir du dixième jour, le murmure vésiculaire est net, normal dans toute la poitrine.

OBSERVATION II

Dr MONDSCHIEIN. *Wiener Medizinische, Wochenschrift*, 1910, n° 36.

L'auteur rapporte un cas de syphilis maligne chez une femme de 35 ans. Synovite spécifique de presque toutes les articulations, gommès graves, à l'emporte-pièce, du nez, du front et des extrémités supérieures. En même temps elle offrait des signes de grande insuffisance rénale avec exsudat pleurétique à droite. Elle était arrivée à un état de maigreur squelettique malgré des traitements variés, son appétit avait complètement disparu.

Dès le lendemain d'une injection de 0 gr. 45 de salvarsan, l'état général avait changé. L'appétit redevenait bon. Les ulcérations régressèrent rapidement et la synovite disparut. Au bout de deux jours, le bras droit qu'elle ne pouvait soulever, depuis quinze jours qu'elle était à l'hôpital, pouvait l'être aisément sans douleur. Ni l'exsudat pleurétique, ni l'affection rénale ne subirent d'aggravation.

OBSERVATION III

MM. JEANSELME et TOURAINE. *Le Journal Médical français*, 1911, n° 10.

Nous avons administré sans trop de conviction, à une femme cachectique, en proie à une syphilis intraitable depuis de longues années, des doses minimes de « 606 ». Contrairement à notre at-

tente, ce traitement, si insuffisant soit-il, eut le meilleur effet sur l'état général, il guérit même avec une rapidité surprenante une localisation pulmonaire grave, mais il ne modifia pas l'albuminurie fort abondante et probablement d'origine amyloïde.

OBSERVATION IV

MM. G. CAUSSADE et REGNARD. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 20 février (1911).

Le nommé C., âgé de 33 ans, employé de commerce entre, le 28 décembre 1910 à l'Hôtel-Dieu, avec un œdème marqué des membres inférieurs et de l'albuminurie.

En 1901 il a contracté un chancre syphilitique, suivi de roséole et de plaques muqueuses buccales. Le traitement hydrargyrique institué dès le début, est mal supporté et le malade ne s'y soumet que très irrégulièrement.

Six ans après le début de l'infection syphilitique, surviennent des troubles digestifs : nausées, parfois vomissements, inappétence et souvent anorexie. Un régime alimentaire est prescrit, sans succès. Enfin apparaît rapidement un œdème considérable et on constate la présence d'albumine dans les urines, à la dose de 5 ‰. Le malade est mis au régime lacté. Au bout de six mois, l'anasarque diminue et peu à peu disparaît presque complètement mais l'albumine augmente progressivement de 5 à 9 grammes par litre.

Pendant trois ans le malade est très faible, très amaigri reste au lit de façon à peu près continue.

Il entre le 5 janvier 1910 à l'Hôtel-Dieu avec des signes de grande urémie ; l'azotémie est à 5 grammes par litre.

Après échec des autres médications on tente une injection de 30 centigrammes de 606 dilué dans 250 grammes de sérum physiologique. Le lendemain on ne constate ni fièvre, ni courbature ni céphalée. Le taux des urines diminue rapidement et atteint 50 grammes le 9 janvier, il ne se relèvera plus. L'albumine monte à 33 ‰ et se maintient autour de 23 ‰. L'azotémie déjà grave avant le salvarsan, augmente peu. Elle passe à 6 grammes.

La mort survient le 15 janvier sans délire, sans convulsions, doucement.

A l'autopsie, les reins présentent les altérations de la néphrite aiguë diffuse, généralisée avec épithélium granuleux et dégénérescence amyloïde des glomérules. Cette dernière lésion est intense.

Et les auteurs de conclure :

« Le cas était désespéré et la mort inévitable surtout en raison de l'azotémie prononcée, et le « 606 » est très peu toxique puisque, après son administration la mort n'est survenue qu'au bout de

huit jours d'anurie, période de tolérance se rapprochant beaucoup de celle de l'anurie calculeuse. »

OBSERVATION I (*Résumé*)

*Néphrite avec azotémie très élevée
chez un syphilitique ancien.*

Amélioration rapide par le novarsénobenzol.

Par M. MARCEL PINARD.

(Présenté par M. MILIAN).

En mai 1917, le maréchal des logis X..., âgé de 43 ans, est hospitalisé dans une ambulance, puis dans une formation de l'arrière. Il est très fatigué, a considérablement maigri et souffre de douleurs lombaires. On lui découvre de l'albumine, environ 0 gr. 30 par litre. Il est mis au régime et envoyé en convalescence ; son albumine augmente, passe à 0 gr. 78 en septembre, à 1 gr. 92 en octobre. En novembre 1917, il va consulter à Paris ; un dosage d'urée sanguine est pratiqué au Laboratoire Garrion : 2 gr. 68.

Le malade a reçu le conseil de suivre un régime hypo-azoté sévère et de faire pratiquer une émission sanguine de temps en temps.

En décembre 1917, à date prescrite pour une nouvelle saignée, le maréchal des logis X... nous est envoyé pour cette petite intervention.

Nous poussons la curiosité plus loin et pratiquons un interrogatoire et un examen tout en lui rendant le petit service demandé.

Amaigrissement, grande fatigue, amertume de la bouche, pas de signe de brightisme, aucun œdème, cœur normal. Tension, 22 et 9 au Pachon. Albuminurie. A quatorze ans, il a eu la scarlatine. Pas de rétention chlorurée.

Un dosage d'urée du sang est pratiqué : 2 gr. 83, et une réaction de Wassermann-Bauer au sérum non chauffé, qui est positive, rappelle alors au malade une spécificité ancienne, remontant à dix-sept ans. Pas d'Argyll, réflexes normaux : il s'agit donc d'une néphrite chronique avec azotémie très élevée et ayant tendance à augmenter.

Le malade est au régime hypo-azoté, mais ne le suit d'ailleurs pas régulièrement.

L'analyse d'urine donne :

6 décembre 1917.

	Par litre	Par 24 heures
Volume : 2 litres. Urée . . .	10,24	20,48
NaCl . . .	1,75	3,50

Cylindres hyalins et granuleux :

Albumine.	0,50	1,00
-----------	------	------

31 décembre 1917.

Volume : 1.560. Urée . . .	17,55	27,37
NaCl . . .	6,84	10,67
Albumine . . .	0,50	0,78

Nous décidons alors de soumettre le malade aux injections intraveineuses de novarsénobenzol.

Le 23 novembre 1917 l'urée sanguine est à 2,68.

On fait une première injection de 0 gr. 10 de novarsénobenzol, on progresse de 5 centigrammes en faisant une injection tous les trois jours.

En janvier 1918 l'urée est à 1,73.

En février 1918 l'urée est à 1,05.

À la fin de la dernière série de décembre 1918 l'urée est à 1,35.

Le 28 juin 1919 on note sur l'observation état général parfait, urée à 0,60.

Sous l'influence du novarsénobenzol, l'urée baisse régulièrement, les injections sont bien tolérées, pourtant un peu de température, quelques nausées, un vomissement ou quelques selles diarrhéiques surviennent après certaines piqûres. Le malade se sent amélioré, reprend du poids, n'a plus de douleurs lombaires ni d'amertume de la bouche.

Mais, vers la fin de la série, il manifeste un peu d'intolérance cutanée et les dernières injections déterminent du prurit, la peau devient épaisse, rugueuse et desquame pendant trois semaines environ.

Cette intolérance cutanée s'est maintenue pendant un an, une très faible dose de novarsénobenzol déterminait encore du prurit pendant un mois.

L'albumine a peu diminué, puis est revenue aux doses du début après un nouvel essai arsenical suivi de benzoate, également mal toléré.

La tension artérielle a été nettement influencée, de même que l'anémie du malade.

Son état général est absolument parfait ; le malade a repris

d'actives occupations. Il suit le régime de tout le monde et, malgré cela, son urée est actuellement de 0 gr. 60.

Le Wassermann-Bauer, par contre, est resté très positif.

Nous pensons que, dans des cas semblables, les arsenicaux constituent le traitement de choix.

Il faut partir de petites doses, progresser peu à peu ; l'intolérance se manifeste surtout par des phénomènes cutanés, fort désagréables il est vrai, mais sans gravité, et qui rétrocedent assez rapidement. Malheureusement, cette intolérance persiste longtemps, empêchant souvent de continuer une thérapeutique active.

Cette observation nous paraît d'autant plus intéressante qu'il ne s'agit pas d'une forme aiguë, due à une spécificité récente, mais d'une forme chronique avec azotémie augmentant de 2 gr. 68 à 2 gr. 83 et baissant immédiatement sous l'influence du novarsénobenzol, et pour ainsi dire à chaque injection.

COMMUNICATION

Azotémie élevée avec longue survie chez un syphilitique ancien (1)

Par M. MARCEL PINARD.

A la séance du 25 juillet 1919, j'avais l'honneur de rapporter devant la Société médicale des Hôpitaux l'observation d'un homme de 43 ans, atteint d'azotémie élevée (2 gr. 83) qui ne baissait pas alors sous l'influence du régime et qu'une série de 914 intraveineux avait tiré d'affaire. Cet homme, ancien syphilitique depuis dix-sept années, avait un Bordet-Wassermann positif que le traitement ne fit jamais céder complètement. Il avait retrouvé un état général parfait ; l'urée avait même atteint pendant un temps très court, le taux de 0,60 et il avait pu reprendre une vie active de commerçant très occupé.

Malheureusement, après ce premier traitement, il avait présenté une intolérance absolue à la médication arsenicale et à la médication mercurielle, qui avait empêché de continuer une thérapeutique active.

L'histoire ultérieure de la maladie de cet homme me paraît intéressante à rapporter.

En juin 1919, un essai de traitement mercuriel buccal amène une nouvelle poussée d'azotémie (2 gr. 63) avec diarrhée, vomissements verts, semi-coma, desquamation par larges plaques sur les mains et les pieds.

En novembre 1919, sous l'influence des purgations, des saignées,

du régime, il est amélioré ; sa tension est à 18-12 au Vaquez-Laubry.

En 1920, il va bien malgré des écarts de régime, prenant assez souvent des œufs, du porc, des huîtres, du poisson. L'urée est à 0,98. La tension artérielle, 15 1/2-11.

En 1921, se sent très bien ; l'urée oscille autour de 1 gramme, la tension artérielle est à 18-12 au début de l'année et à 17-11 à la fin.

En 1922, nombreuses infractions au régime hypoazoté (poulet, poisson), il est plus sensible à la fatigue ; l'urée s'élève à 1 gr. 48 en septembre, 1 gr. 74 en octobre pour baisser ensuite à 1 gr. 14, 1 gr. 30 ; la tension artérielle est à 15-11.

En 1923, l'état s'aggrave, il souffre de la poitrine, toux et expectoration, estomac fatigué, nausées. L'urée est à 1 gr. 89. La tension s'élève à 21 1/2-13, des crises douloureuses cardiaques s'installent avec oppression, angoisse. Le taux de l'albumine est de 1 gr. 13, un peu d'œdème malléolaire.

Saignée, purgation, régime sévère, lit, améliorant la situation, et en août 1923 le malade est en meilleur état relatif.

Un nouvel essai de traitement spécifique est décidé. Il est précédé d'une exploration de la perméabilité rénale par la phénolsulfonephthaléine : élimination absolument nulle en une heure dix !

Malgré cette recherche peu encourageante, on pratique, en août 1923, dix injections de salicyl-arsinate de mercure à 3 % (énésol) de 1/2 ou 1 centimètre cube.

Légère intolérance, diarrhée, coliques, salivation.

En septembre 1923, légère amélioration, l'urée est à 1 gr. 59.

En octobre 1923, l'état s'aggrave, cœur dilaté, ventricule gauche volumineux, souffle systolique à la pointe. Tension artérielle, 21-13 1/2, œdème malléolaire.

En novembre, l'urée est à 2 gr. 62, les phénomènes cardiaques se calment.

En janvier 1924, le pronostic reste menaçant, le malade est vu alors avec M. Lemierre. L'urée passe de 2 gr. 28 à 2 gr. 77 et à 3 gr. 35 en février 1923, quelques jours avant le décès du malade.

En résumé, il s'agit d'une néphrite azotémique qui s'est associée vers la fin à des phénomènes cardiaques et d'hypertension.

Dans une première phase, le traitement par le 914 a fait merveille, mais il a eu ensuite une intolérance médicamenteuse presque absolue pour l'arsenic, et le mercure. Cette intolérance a persisté des années.

L'association du traitement et du régime hypoazoté permet, malgré tout, dans certains cas, d'obtenir comme ici une survie de six ans, avec possibilité d'exercer activement une profession.

OBSERVATION II

Néphrite azolémique pure traitée par le novarsénobenzol à hautes doses.

M. T... employé de commerce, 42 ans. Est envoyé par M. Dujarrier qui l'a opéré d'une hernie. A ce moment-là on a pratiqué une réaction de Bordet-Wassermann qui s'est montrée fortement positive.

On apprend que le malade a présenté en 1917 un chancre de la verge, suivi, deux mois après d'accidents secondaires et en particulier d'une roséole manifeste.

Le malade dit avoir été traité à ce moment-là par le bi-iodure de mercure, il semble qu'il ait reçu une série de dix piqûres intramusculaires. Mais depuis le malade n'a reçu aucun traitement.

A l'examen pratiqué à la consultation de Médecine de Boucicaut, on trouve :

Cœur normal.

Pression artérielle 10,8 à l'appareil de Vaquez.

Les réflexes achilléens et patellaires sont normaux.

Ni sucre ni albumine dans les urines.

Urée sanguine = 0 gr. 65

Hecht = 1/2 1/2

On ne note aucun accident syphilitique en évolution, aucune trace de leucoplasie linguale ou commissurale.

On note cependant à l'examen méthodique des bourses que l'épididyme est volumineux et dur des deux côtés. Il s'agit d'une hypertrophie totale, sans aucune irrégularité. On pince facilement la tête de l'épididyme, le testicule paraît normal. A droite on constate la présence d'une lame d'hydrocèle.

Le malade est mis au traitement arsenical à doses progressives et on suit attentivement la marche de l'urée sanguine :

On met un intervalle de cinq jours entre chaque piqûre ; on pratique les doses suivantes :

0,15 novarsénobenzol

0,15 —

0,20 —

0,30 —

A ce moment :

Urée sanguine = 0 gr. 57

On continue la série des piqûres qui se trouvent être très bien supportées.

0,45

0,60

0,75

L'urée sanguine s'abaisse à 0 gr. 41

On termine la série par deux doses de 0 gr. 90.

Avant la deuxième série qui est commencée vingt et un jours après on trouve :

Hecht = $1 \frac{1}{2} \frac{3}{4}$

Urée sanguine = 0 gr. 36

On fait une nouvelle série d'intra-veineuses terminée par deux 0 gr. 90.

On recommande au malade de revenir quinze jours après la dernière piqûre.

Le malade prend cependant deux mois de repos ; à la fin de ces deux mois le malade commence à se plaindre d'asthénie, de perte de l'appétit, de lourdeurs gastriques :

Urée sanguine = 0 gr. 87

Une quatrième série ramène l'urée sanguine à 0 gr. 55.

Le malade a été vu depuis, son urée sanguine varie entre 0 gr. 30 et 0 gr. 40 la réaction de Hecht est devenue négative.

OBSERVATION PERSONNELLE : III

M. L..., 40 ans, accident primitif quatre mois avant la guerre de 1914.

Il fut traité à ce moment-là par le bi-iodure et l'hectine.

Accidents secondaires traités par le benzoate de mercure.

Pendant la deuxième et la troisième année de sa syphilis présente une albuminurie légère.

En 1918 le Bordet-Wassermann est positif partiel, le malade est mis au novarsénobenzol.

Après trois piqûres 0,15 — 0,30 — 0,45 le malade présente des accidents syncopaux et on arrête le traitement.

Amené, alors à notre examen, nous constatons :

De l'inégalité pupillaire. Pupille plus grande à droite. Le réflexe lumineux est paresseux.

Réflexes rotuliens et achilléens normaux.

Cœur et aorte : normaux.

Bordet-Wassermann négatif.

Hecht négatif.

Mais l'urée du sang est à 0,89.

A l'examen du liquide céphalo-rachidien :

Lympho.	1,3
Albumine	0 gr. 55
Bordet-Wassermann.	négatif.

A ce moment on met le malade au traitement par l'arséno-benzol type « 606 ».

Dans le courant d'octobre 1920 :

Doses de « 606 » :

0,10 — 15 — 20 — 20 — 30 — 35 et 40

Entre les doses 10 et 15 :

Urée sanguine = 0 gr. 60

Entre les doses 30 et 35 :

Urée sanguine = 0 gr. 60

Mais après la dernière piqûre l'azotémie s'abaisse :

Urée sanguine = 0 gr. 30

On fait une deuxième série de « 606 » terminée le 4 mars.

15 — 20 — 30 — 35 — 35 — 50 — 50 — 50

L'urée du sang se trouve à la fin de la série à 0 gr. 45.

Le 28 janvier 1921. Urée sanguine = 0 gr. 50.

Le malade est mis à ce moment-là à l'arquéritol.

Après deux séries de ce produit :

Urée sanguine = 0 gr. 38

Après la troisième série :

Urée sanguine = 0 gr. 32

Quatrième et cinquième séries d'arquéritol.

Mais en juillet l'urée est à 0 gr. 54.

La tension artérielle est à 13-7.

L'azotémie est restée normale depuis.

OBSERVATION IV

Un cas de néphrite hypertensive et urémigène d'origine syphilitique, traitée par le novarsénobenzol intra-veineux.

M^{me} D..., 56 ans, lingère vient consulter à l'Hôpital Boucicaut parce qu'elle présente, depuis le début de mars 1922, les symptômes suivants :

Il s'agit d'une sensation d'étouffement surtout marquée la nuit dans le décubitus. Lorsqu'elle se lève la gêne diminue.

D'autre part, la malade présente, à la suite du moindre effort une dyspnée marquée, accompagnée de vertiges et de sensation de dérobement des jambes.

A l'examen on constate, un léger œdème des jambes, des battements violents au niveau des tempes.

On prend la tension artérielle qui donne les chiffres suivants à l'appareil de Vaquez-Laubry :

25	—	15	le 18 mars 1922.
27,5	—	14,5	le 8 avril —
25	—	15	le 22 — —
25,5	—	11,5	le 29 — —

Il s'agit donc bien d'une hypertension constante ; les battements de la radiale sont très forts mais les artères sont souples.

A l'auscultation du foyer aortique on trouve un deuxième bruit nettement clangoreux ; pas de bruit de galop.

Au premier examen l'urée sanguine est à 1 gr. 89.

De plus on note :

De la coalescence des sourcils.

De la leucoplasie buccale.

Des traces d'albumine dans les urines.

L'étude des réflexes montre :

Yeux : myosis, irrégularité pupillaire, le réflexe lumineux est paresseux.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à 76 ans. Père mort à 64 ans d'apoplexie.

Cette malade est le troisième et dernier enfant née douze ans après le deuxième.

Une sœur aînée morte jeune.

La deuxième est âgée de 60 ans mais elle a dû être soignée pen-

dant six mois à Saint-Anne pour troubles dépressifs (conséquence de chagrins provoqués par la mort de deux fils tués à la guerre).

Antécédents personnels. — Dans sa première jeunesse a présenté de la faiblesse vésicale.

Elle a été réglée à 10 ans normalement. Etant jeune fille a présenté de nombreuses crises de céphalée sans qu'il s'agisse à proprement parler de migraine typique.

Mariée à 24 ans elle a eu deux enfants ; tous les deux morts en bas âge : le *premier mort à 4 mois de convulsions. Le second mort à 18 mois de méningite.*

Elle a été opérée en 1916 pour un fibrome utérin.

En 1919 a présenté des signes d'intoxication oxy-carbonée, nettement caractérisée.

Le Wassermann pratiqué le 4 mai 1922 *est positif.*

La malade est mise au traitement par le novarsénobenzol et au régime hypo-azoté.

0,10	novarsénobenzol	le 10	mai	1922.
0,20	—	le 13	—	—
0,30	—	le 16	—	—

Le 19 mai 1922 :

Urée sanguine	=	0 gr. 52
Albumine	=	0 —
T. A.	=	20 gr. — 10,5

On continue la série progressivement pour la terminer par deux doses de 0 gr. 60.

L'urée sanguine tombe à 0 gr. 40.

La tension est à 19-11.

Après un mois de repos :

Urée sanguine = 0 gr. 87

La malade présente de l'asthénie avec oppression et crises d'angine de poitrine.

On recommence le novarsénobenzol et l'urée s'abaisse à 0 gr. 47.

La malade a été vue depuis et l'urée sanguine varie entre 0 gr. 30 et 0 gr. 40.

Remarques. — Il s'agit ici encore de syphilis ignorée, la recherche méthodique des antécédents a fait penser tout de suite à l'étiologie spécifique. Le Wassermann l'a confirmée ainsi que le traitement.

On constate ici aussi la réactivation toujours à craindre après une période de repos trop prolongée.

OBSERVATION V

*Un cas de néphrite azotémique où le Bismuth
fait diminuer l'urée sanguine.*

M. L... 37 ans vient à la consultation du matin à Boucicaut parce qu'il souffre à certains moments dans la région précordiale.

Il s'agit de douleurs provoquées par le moindre effort, localisées derrière le manubrium sternal.

Ces douleurs irradient à certains moments vers les membres supérieurs, mais sans disposition ou localisation précise. En dehors de l'effort, il s'agit plutôt d'une sensation de gêne.

A l'examen physique on trouve des signes d'aortite double souffle de la base, artères souples, pouls légèrement bondissant.

On se contente de pratiquer un Hecht et de confier le malade à la consultation du soir.

La réaction de Hecht est $3/4$ $3/4$.

L'examen neurologique montre :

Réflexes rotuliens et achilléens = normaux.

Réflexe pupillaire : la réaction à la lumière est paresseuse, grosse inégalité pupillaire.

A l'interrogatoire on constate quelques petits signes d'intoxication azotée : nausées, appétit diminué, tendance aux poussées diarrhéiques.

Urée sanguine = 0 gr. 75

On ne note dans les antécédents aucune intoxication ayant pu provoquer une lésion rénale quelconque.

Après trois séries de novarsénobenzol intraveineux ; séries séparées par un intervalle de vingt et un jours on note une rétrocession sensible des signes fonctionnels mais l'urée sanguine se maintient aux environs du chiffre initial.

Le malade est mis alors au traitement quinio-bismuthique. Après une série de 10 piqûres à raison de 2 par semaine, l'urée sanguine s'abaisse à 0 gr. 55.

On renouvelle les séries de bismuth sans que le malade présente aucun accident d'intolérance.

Vu depuis, ce malade présente une azotémie variant entre 0 gr. 45 et 0 gr. 35.

OBSERVATION VI

*Un cas de néphrite azotémique avec angor,
traité par le salicyl-arsinate de mercure à 3 °/o.*

M. P... 40 ans, comptable, vient consulter à l'Hôpital Boucicaut, parce que depuis un mois il se plaint de douleurs thoraciques provoquées par l'effort.

A l'interrogatoire on constate qu'il s'agit d'angine typique avec les trois signes cardinaux, la douleur, l'irradiation, l'angoisse.

Il faut noter que si les symptômes surviennent de préférence le jour au moment de l'effort, ils s'observent aussi parfois la nuit dans le décubitus.

Les signes physiques sont marqués par du clangor au deuxième bruit aortique, on ne constate ni bruit de galop ni signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Le foie est normal, on ne constate pas la présence d'albumine dans les urines.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires, le malade présente cependant une voûte palatine ogivale, une myopie accentuée et d'apparition tardive.

Dans ses antécédents personnels on ne remarque aucune infection ou intoxication pouvant être le point de départ des accidents signalés.

On pratique un dosage d'urée et une réaction de Hecht.

Urée sanguine = 0 gr. 87
Hecht = négatif.

Le malade est mis au régime glyco-amylacé, mais comme les symptômes fonctionnels n'ont aucune tendance à s'amender, on n'hésite pas à tenter le traitement spécifique.

Le malade est donc mis au traitement par le salicyl-arsinate de mercure à 3 °/o.

On fait une série de dix piqûres à raison de deux par semaine ; on commence par une demi-division de la seringue de Barthélemy. Les injections se font intra-musculaires profondes comme les injections d'huile grise. On augmente progressivement les doses pour terminer à trois divisions.

A la suite de cette première série les crises d'angor ont complètement disparu :

Urée sanguine = 0 gr. 23

Le malade est mis au repos pendant deux mois. Quelques signes fonctionnels font leur apparition :

Urée sanguine = 0 gr. 52

On reprend alors le traitement qui améliore nettement l'état du malade.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Le malade présentant une azotémie d'origine syphilitique devra recevoir une première injection de 0 gr. 10 de novarsénobenzol, si cette première dose est bien tolérée on fera de nouvelles injections progressivement croissantes tout en suivant le degré d'azotémie.

Voyons quels sont les résultats obtenus dès le début chez nos malades traités par les sels arsenicaux.

Dans l'observation du maréchal des logis X..., l'urée qui était avant la première piqûre à 2 gr. 83 s'abaisse à 2 gr. 63 après la deuxième piqûre.

Dans l'observation de D..., néphrite azotémique et hypertensive, l'urée est à 0 gr. 87 avant le traitement.

Après la deuxième et la troisième piqûres l'urée se rapproche de la normale à 0 gr. 52.

Dans le cas rapporté de néphrite azotémique pure, l'urée dans le sang passe de 0 gr. 65 à 0 gr. 57 après quatre injections de novarsénobenzol.

La même diminution est constatée dès les premières piqûres dans les autres observations.

Il semble donc que les résultats des premières injections soient primordiaux. Les premiers auteurs ont en effet insisté sur l'importance qu'avait le résultat de la première injection. Sans être aussi rigoriste, nous pouvons dire que c'est dès le début que l'on pourra juger de la valeur du traitement.

MÉDICAMENTS EMPLOYÉS

Dans nos observations l'arsenic a été employé sous les deux formes « 606 » et « 914 ».

Il ne semble pas que le 606 soit plus toxique pour le rein que le 914, et, dans l'observation rapportée par Caussade et Regnard en 1911 on voit que les auteurs constatent que l'injection d'arsénobenzol tentée en désespoir de cause n'a eu aucune action toxique. Ce médicament conserve donc certaines indications.

Le novarsénobenzol a pour lui d'être plus maniable et c'est lui qui a été le plus souvent employé.

Le bismuth a été employé sous la forme de iodo-bismuthate de quinine.

Enfin notre dernière observation porte sur un cas d'azotémie amélioré par l'association du mercure et de l'arsenic sous la forme de salicyl-arsinate de mercure à 3 °/o.

POSOLOGIE

Nous n'insisterons pas sur la posologie qui est bien connue.

Pour le novarsénobenzol on utilisera la solution dans l'eau bi-distillée.

On fera une première injection de 0 gr. 10 puis suivant les réactions du malade on augmentera les doses à raison de 5 centigrammes tous les trois jours.

L'arsénobenzol type « 606 » pourrait être employé de même à doses progressivement croissantes.

Pour le bismuth on fera une injection de iodo-bismuthate de quinine deux fois par semaine à la dose de 3 centimètre cubes, une série de dix piqûres.

Pour le *salicyl-arsinate de mercure* à 3 °/o on commence par une demi-division de la seringue de Barthélemy on termine par trois divisions, une série de 12 piqûres à raison de deux par semaine.

RÈGLES DU TRAITEMENT. CHEZ LES AZOTÉMIQUES

Ce qu'il y a de plus important à observer, ce sont en effet les règles et les précautions à prendre dans le traitement spécifique chez les azotémiques.

Ces règles devront comporter :

- 1° L'étude du taux d'azotémie avant le traitement ;
- 2° Le contrôle du traitement fait pas à pas grâce à l'azotémie ;
- 3° L'étude des réactions sérologiques au cours du traitement ;
- 4° La question importante de « l'intervalle des séries » ;
- 5° L'étude du régime associé au traitement.

1° Le taux de l'azotémie avant le début du traitement devra être toujours nettement fixé. En présence d'une azotémie au-dessus de 1 gramme par litre il faudra agir prudemment et le malade aura été mis au régime depuis quelques jours. On fera une première injection de 0 gr. 10 de novarsénobenzol, très lentement poussée, sans oublier d'avoir toute prête une ampoule d'adrénaline au 1/1.000^e en cas d'accidents nitritoïdes. Dans l'observation n° 1 l'azotémie étant à 2 gr. 83 avant la première injection, on comprend dès lors que le traitement soit mené avec une extrême circonspection, puisque une telle azotémie comporte un pronostic fatal à très brève échéance (Widal) ; on progresse ensuite lentement par échelon de 5 centigrammes. Cette azotémie du début oblige donc le médecin à une grande réserve et cependant il ne semble pas que l'on doive hésiter puisque c'est avec le novarsénobenzol que l'on a obtenu les plus beaux résultats.

2° De même que lorsqu'on traite un malade par le cyanure de mercure on doit soigneusement examiner sa bouche, de même dans le cas qui nous intéresse il faudra examiner l'azotémie et son évolution au cours du traitement.

Ce serait une erreur de tenter une série complète pour ne voir l'azotémie qu'à la fin du traitement. L'observation du

malade que nous rapportons, et qui a dû être mis au traitement bismuthique, est nette à ce sujet. En effet, après plusieurs séries de novarsénobenzol, l'azotémie ne cédant pas nous avons mis le malade au traitement par le bismuth, lequel a fait baisser l'azotémie.

Certes, les produits arsenicaux se sont montrés en général plus actifs chez nos malades, mais il ne faut pas oublier que ces néphrites sont des manifestations syphilitiques. Là, comme dans tous les cas de syphilis, les susceptibilités individuelles jouent leur rôle et l'on pourra voir des néphrites résistant à l'arsenic et au mercure, céder au bismuth. Louste, dans son article du *Journal Médical français* de 1922, note l'heureuse influence du cyanure de mercure dans les localisations rénales de la syphilis, sous réserve d'une stricte surveillance de la bouche et de l'intestin.

3° Nous avons vu toute l'importance de la sérologie dans l'histoire de la syphilis rénale, elle n'est pas moins grande dans son traitement.

La réaction de Hecht sera surtout intéressante, étant donné les divers degrés qu'elle peut présenter dans ses résultats, notamment, lorsque la réaction de Hecht est positive et lorsque d'autre part l'azotémie est au-dessous du gramme, on aura toutes les indications pour instituer un traitement actif par le novarsénobenzol.

Il ne semble pas en effet que les rénaux soient plus prédisposés que les autres syphilitiques avec accidents d'intolérance provoqués par ce médicament.

Dans notre première observation nous voyons après la troisième piqûre que sont notés des frissons avec courbature et fièvre. Il semble bien que le produit par lui-même ne puisse être mis en cause puisque le malade a supporté ensuite sans accident des doses beaucoup plus élevées.

Le Wassermann continuant à être positif on n'a pas hésité à faire un traitement très intense et l'on voit combien le malade a pu être amélioré grâce à ce traitement.

De même, dans les autres observations c'est le Hecht, comme l'azotémie qui nous a guidés et le malade a été mis aux séries successives de novarsénobenzol tant que la réaction n'a pas varié.

4° Combien de temps faut-il mettre entre les séries de novarsénobenzol? cela est variable; mais en général si le malade supporte bien les piqûres et s'il présente une azotémie décroissante on risquerait des accidents en mettant plus de *vingt et un jours* entre deux séries, arsenicales bien entendu.

L'observation n° II nous montre à cet effet un détail intéressant. Voici un malade mis au traitement avec 0 gr. 65 d'urée ; deux séries de novarsénobenzol ont fait tomber son urée à 0 gr. 36. Après la dernière piqûre, on recommande au malade de revenir trois semaines après, mais comme cela arrive bien souvent au cours des affections chroniques non douloureuses, le malade n'écoute pas ce conseil et revient deux mois après.

L'urée du sang est alors à 0 gr. 87 ; elle a dépassé le taux observé avant le traitement. Cet accident est bien connu en syphiligraphie, et, dans la question si controversée des ictères post-arsénobenzoliques, on rapporte de nombreux cas d'hépaté-récidives après un traitement abandonné depuis trop longtemps (Milian).

5° En même temps que l'élément syphilitique il faudra soigner l'élément rénal et souvent cardio-rénal chez tous ces malades. Le régime devra être strictement glyco-amylacé comme dans toute azotémie ; s'il se joint un peu d'hypertension il sera bon d'associer la médication hypotensive.

Au point de vue médicamenteux, Fournier a signalé depuis longtemps l'heureux effet de l'iodure de potassium dans toutes les scléroses viscérales d'étiologie syphilitique et notamment dans la sclérose rénale; on pourra l'associer, suivant le cas à la médication hypotensive ; mais il est classique de signaler que dans ce cas le mercure ne doit jamais être employé en même temps.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT

Sur les dix observations que nous rapportons, nous voyons un cas de survie ayant duré six ans après une azotémie ayant approché de 3 grammes. Cela à l'actif de l'arsénobenzol.

Un cas de néphrite azotémique en cours de traitement et amélioré par le novarsénobenzol.

Un cas de néphrite azotémique traité depuis 1918 et très amélioré depuis ce moment par l'arsénobenzol type « 606 ».

Un cas de néphrite azotémique traité depuis 1922 et dont l'urée est normale depuis qu'il est traité.

Un cas d'azotémie ayant cédé au bismuth.

Un cas d'azotémie ayant cédé au salicyl-arsinate de mercure.

En matière de syphilis viscérale et plus particulièrement de syphilis rénale, il serait certes imprudent d'essayer d'émettre des lois immuables pour le traitement.

Il faudrait que les observations de ce genre soient plus nombreuses dans la littérature médicale pour essayer de tirer des conclusions appropriées. Chaque malade réagit à un traitement selon un facteur qui sera particulièrement difficile à déterminer.

Comme il ressort de l'article du Dr L. Lortat-Jacob, publié dans *La Médecine* en mars 1924, les indications du traitement antisypilitique, tirées de l'état du rein, sont éminemment variables suivant le cas envisagé. On ne saurait établir de règle générale, et tel malade qui est très amélioré par le cyanure pendant un temps donné pourra secondairement ne présenter d'amélioration que s'il est mis au traitement par les arsénobenzènes.

Aussi faut-il demeurer très éclectique dans le traitement des syphilis viscérales en général. La discussion qui a suivi la communication de mon maître M. le Dr Pinard en 1924 justifie amplement cette manière de voir.

Il est intéressant de constater que M. Robert Debré rapporte le cas d'un malade analogue aux cas signalés dans nos

observations. Il s'agissait d'un homme d'une quarantaine d'années, ayant eu la syphilis vingt ans auparavant, et, dont la syphilis avait été insuffisamment traitée. Cet homme souffrait depuis de longues années d'une néphrite relativement bien tolérée jusqu'alors : depuis quelques mois la situation s'était aggravée et ce sujet présentait, lors de l'examen pratiqué par le Dr R. Debré, des symptômes sévères d'urémie (alternatives de torpeur et d'agitation céphalée et insomnie) avec une azotémie élevée (1 gr. 80).

D'accord avec M. Gougerot le traitement arsénobenzolique fut tenté : ce traitement, à doses modérées, fut bien toléré et provoqua une régression rapide des accidents urémiques, une baisse rapide de l'albuminurie et une diminution rapide de l'urée sanguine. Celle-là redevient normale, et l'état général de ce malade que l'auteur aurait trouvé, lors de sa première visite dans un état extrêmement grave, se transforma au point qu'il retrouva un état de santé meilleur qu'il n'avait jamais eu depuis de longues années.

Mais ce succès ne se maintint pas très longtemps, et le malade mourait au bout de quelques mois d'hémorragie cérébrale.

L'intérêt de cette observation, dont on ne saurait certes tirer de conclusions générales, réside dans la tolérance remarquable à l'arsénobenzol de ce malade azotémique et dans les bons effets de ce traitement sur une néphrite déjà ancienne.

M. Noël Fiessinger a apporté de même le cas d'un malade observé dans le service du Dr Ettinger en 1920. Il s'agit d'une néphrite secundo-tertiaire avec de gros œdèmes, des doses d'albumine s'élevant à 12 grammes et de l'azotémie à 1 gr. 20. Cette malade, en trois séries de novarsénobenzol, vit disparaître des œdèmes et son albuminurie. Elle put reprendre sans aucun inconvénient son travail.

Traitée de nouveau en 1923 pour de la céphalée avec albuminurie, le novarsénobenzol donna les mêmes résultats que la première fois sans aucun incident. Cette malade, qui était à la mort en 1920, se porte parfaitement à l'heure actuelle.

Des faits aussi démonstratifs sont relativement rares.

A côté de ces excellents résultats dus à l'arsénobenzol, nous trouvons dans la littérature médicale d'autres résultats présentés par les auteurs et dus à d'autres médications.

Notamment dans ces dernières années on a insisté sur la haute valeur thérapeutique des sels solubles de bismuth dans la syphilis rénale. Le sel qui a donné les meilleurs résultats est à n'en pas douter l'iodo-bismuthate de quinine. Il s'agit là d'une question à l'étude, l'expérience seule de nombreux cas et des années permettra de conclure sans doute à des résultats plus positifs.

Il serait en effet dangereux qu'il put se dégager de cette étude, l'opinion que nous possédons, contre les néphrites syphilitiques, une médication élective. La loi thérapeutique, dont nous parlions tout à l'heure doit être toujours présente à l'esprit : à savoir que la syphilis viscérale réagit à une thérapeutique et non pas à telle autre.

Les auteurs constatent qu'ils ont eu à maintes reprises l'occasion de vérifier l'exactitude de cette loi et en particulier dans les aortites (Laubry).

Aussi ne faut-il pas dire : le bismuth soluble est le meilleur, l'arsénobenzol apporte les résultats les plus satisfaisants.

Sous cette forme la chose serait inexacte, la thérapeutique de la syphilis rénale est une question d'espèce, ce qui est vrai ou réussit pour un malade n'est pas heureux pour un autre.

Il convient donc, en présence d'une azotémie dûment d'étiologie syphilitique, de réserver non seulement son pronostic, comme d'habitude, mais de réserver aussi les résultats que l'on devra attendre de tout traitement, qu'il s'agisse de l'arsenic, du cyanure de mercure ou du bismuth.

On est ici en face d'un des problèmes les plus difficiles du traitement antispécifique, et, n'est-il pas remarquable que les avis soient à la fois aussi nets et aussi différents sur ce point. C'est qu'il s'agit en réalité d'une des tâches les plus ardues pour le médecin spécialiste, et une fois de plus l'observation vous oblige de constater qu'il n'y a pas une maladie, mais seulement des malades !

Cependant, ce serait vraiment vouloir décourager les thérapeutes que de ne pas constater un fait essentiel et qui ressort de toutes les observations rapportées sur la question : le traitement le plus actif même arsénobenzolique n'est pas à craindre pour des accidents immédiats. Ici, on ne rencontre pas plus de cas de crises nitritoïdes que dans les autres localisations syphilitiques.

Donc, à moins d'intolérance dûment constatée antérieurement le médecin spécialisé sera autorisé à tenter le traitement dans la forme qui lui semblera la mieux appropriée au cas envisagé. Et cela sans craindre de provoquer un accident irréparable, et, dès le premier essai thérapeutique de risquer de donner un coup de fouet à la lésion rénale plus ou moins lentement évolutive.

CONCLUSIONS

D'après les résultats que nous avons obtenus personnellement il semble que les sels arsenicaux méritent une part importante dans le traitement de la néphrite chronique du type azotémique.

1^o En présence d'un malade ayant une azotémie élevée et des signes de syphilis on sera en droit de tenter le traitement spécifique. Le novarsénobenzol nous paraît indiqué dans ce cas puisque dans aucune des observations relatées par les auteurs il n'a été constaté d'accidents immédiats. Ce n'est que plus tard, et à la longue que l'intolérance aux sels arsenicaux se manifesterait, à ce moment-là seulement on tenterait un autre traitement.

2^o Dans le cas de malades présentant une azotémie commençante, sans grande atteinte du système vasculaire, on sera en droit d'attendre de bons résultats du traitement. Pour cela il faudra que le malade suive un régime strict. On suivra l'azotémie et les réactions sérologiques pas à pas. Si le malade présente des phénomènes d'intolérance à l'arsenic, on voit, d'après nos observations qu'il n'en aura pas moins bénéficié considérablement du traitement, tant que ce traitement aura été possible. Il faudra donc que ce trai-

tement soit durable, à doses croissantes, à intervalles réguliers et courts. De nombreux échecs sont en effet imputables à ce que le traitement a été abandonné trop rapidement, la syphilis ayant pu être simplement *réactivée par les premières piqûres*.

3° D'après nos observations l'arsenic, le mercure, et le bismuth gardent leurs indications particulières. Lorsque le novarsénobenzol sera possible, on pourra appliquer la médication intra-veineuse. C'est avec ce médicament que nous avons obtenu les meilleurs résultats, et, dans des cas désespérés comme dans les autres syphilis viscérales cependant, là où l'arsenic a échoué, le mercure ou le bismuth pourront agir et c'est en somme dans les cas d'arséno-résistance qu'il nous semble falloir y recourir.

4° En somme, devant un malade présentant une azotémie croissante, progressive on est à peu près désarmé dans les cas habituels. Il est rare que le régime suffise à éviter les accidents et l'affection évolue fatalement vers le coma terminal.

Il semble que nos essais thérapeutiques et des observations analogues à celles du D^r M. Pinard laissent entrevoir une possibilité de traitement curatif dans les néphrites azotémiques.

Vu : le Président de la thèse,

P. TEISSIER

Vu : le Doyen,

G. ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

PERROUD 1867. — Première observation de néphrite chronique syphilitique.

JACCOUD 1869.

RAYER 1870. — In *Traité de Pathologie rénale*.

Travaux de Maurice WILKS.

— VIRCHOW.

— CORNIL.

BALZER. — In *Traité de Fournier*.

MARLOT 1912. — Les néphrites syphilitiques et l'arsénobenzol.
Thèse de Lille, n° 17.

LETULLE ET BERGERON. — *Presse Médicale*, 1912, n° 77.

Rôle de la syphilis dans les scléroses hépatiques et rénales.

FRITZ LESSER. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1910, n° 31.

D^r MONDSCHNEIN. — *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1910, n° 36.

JEANSELME ET TOURAINE. — *Journal Médical français*, 1911, n° 10.

CAUSSADE ET REGNARD. — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 20 février 1911.

M. PINARD. — Société Médicale des Hôpitaux, 1919.

ROSTAINE. — In *Traité Sergent et Ribadeau-Dumas*.

VALLERY-RADOT. — In *Traité Bezançon*.

LOUSTE. — *Journal Médical français*, 1922.

LORTAT-JACOB. — *La Médecine*, mars 1924.

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, juin 1924.